

論文審査の結果の要旨

氏名：根 岸 弘

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ラット脳挫傷モデルにおけるクロドロン酸リポソームの効果

審査委員：(主査) 教授 藤 田 之 彦

(副査) 教授 亀 井 聡 教授 鈴 木 孝 浩

教授 木 下 浩 作

頭部外傷は転機不良な疾患である。ラット脳挫傷モデルを用い、ビスホスホネート製剤であるクロドロン酸リポソーム（以下 CL）の効果について、脳内の免疫担当細胞であるマイクログリアを拮抗することによる抗炎症反応を抑制し、組織保護効果を多面的に検討した。外傷モデル cortical contusion injury (CCI) を用い、外傷直後に CL を投与群 (CCI-CL 群)、control liposome を投与群 (CCI-control 群)、非外傷 CL 投与群 (Sham-CL 群)、正常対照 Naïve 群の 4 群に分けて比較した。検討項目は、マイクログリアの免疫組織染色、マイクログリアの表面マーカー CD11b の定量、活性マイクログリアの指標抗 Galectin-3 抗体の定量、組織炎症の指標 PKC δ の定量、炎症性サイトカイン (IL-1 β 、IL-4、IL-6、TNF- α) の定量、組織損傷の指標 MMP-9 の測定、最後に残存脳体積の測定である。

マイクログリアの免疫組織染色では、CCI-CL 群において他と比較し細胞密度も活性型マイクログリアは少なかった。CD11b の定量では、外傷 1 日後 CCI-CL 群において CD11b 発現は少なく、3 日後には有意に発現を多く認めた。抗 Galectin-3 抗体は、外傷 1 日後 CCI-CL 群において有意に少なく、3 日後には有意に発現を多く認めた。PKC δ の定量では、1 日後では CCI-CL 群で有意に発現の抑制を認めたが、3 日後には有意差は見られなかった。炎症性サイトカインの定量では、脳挫傷周囲皮質では外傷 3 日後 CCI-CL 群で IL-4 が有意に低値を示した。CCI-CL 群では TNF- α が有意に抑制された。また脳挫傷と海馬では、外傷 1 日後 CCI-CL 群で IL-4 が有意に発現の抑制を示した。IL-6 も有意に発現の抑制を示した。外傷 3 日後では IL-4 と TNF- α は CCI-CL 群で有意に抑制された。MMP-9 の測定では、1 日後では差は見られなかったが、3 日後には CCI-CL 群は有意に発現を抑制していた。外傷 28 日後の残存脳体積は CCI-CL 群で有意に回復した。

これらの結果からラット脳挫傷モデルにおいて外傷後に CL の全身投与は、脳内免疫担当細胞であるマイクログリアからの評価で炎症を抑制し、抗炎症作用を発揮することが判明した。CL の投与は、脳の二次脳損傷の主体である炎症を抑制することにより有効な治療になる可能性があることを示した。

以上のとおり、本研究は学術的および臨床応用面でもその意義は高い。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 31 年 2 月 27 日